

Requested document:**JP5155769 click here to view the pdf document****DRUG COMPOSITION BEING ACTIVE FOR CURING SLEEP DISORDER****Patent Number:****Publication date:** 1993-06-22**Inventor(s):** GABURIEERE BIETSURA; FURANKO FURASUKIINI; BOJIDAARU SUTANKOBU; RUIJI FUERIINI SUTORAMUBI**Applicant(s):** GABURIEERE BIETSURA; FURANKO FURASUKIINI; BOJIDAARU SUTANKOBU; RUIJI FUERIINI SUTORAMUBI; I F ETSURE O IST FUARUMAKOROJI**Requested Patent:** [JP5155769](#)**Application Number:** JP19920146983 19920513**Priority Number (s):** IT1991MI01299 19910513**IPC Classification:** A61K31/40; A61K31/55; C07D209/14; C07D209/30**EC Classification:** [A61K31/40](#), [A61K31/4045](#), [A61K31/55H5](#), [A61K31/55H5P5L](#)**Equivalents:** DE69213814D, DE69213814T, DE69230046D, DE69230046T, DK0713701T, DK513702T, [EP0513702](#), [A3](#), [B1](#), ES2093735T, GR3022060T, IT1251544**Abstract**

PURPOSE: To obtain the subject new composition active in the therapy of sleep disorders and preanesthetic medication by including a specific compound alone or together with a benzodiazepin derivative and an excipient. **CONSTITUTION:** This composition is obtained by formulating 10-100mg (preferably 20-80mg) melatonin of the formula (R1 and R2 are each H or a halogen) (preferably 2-iodomelatonin) alone or with 0.06-25mg benzoazepin derivative and an excipient. Furthermore, therapeutically effective amount of 2-iodomelatonin is 10-20mg and therapeutically effective amount of 6-chloromelatonin is 10-40mg.

Data supplied from the **esp@cenet** database - I2

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-155769

(43) 公開日 平成5年(1993)6月22日

(51) Int.Cl.⁵
A 61 K 31/40
31/55
// C 07 D 209/14
209/30

識別記号
AAE
AGA
9283-4C
9283-4C

序内整理番号
7252-4C
7252-4C
9283-4C
9283-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数33(全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平4-146983

(22) 出願日 平成4年(1992)5月13日

(31) 優先権主張番号 M I 9 1 A 0 0 1 2 9 9

(32) 優先日 1991年5月13日

(33) 優先権主張国 イタリア (IT)

(71) 出願人 592121871

ガブリエーレ ピエッラ
GABRIELE BIELLA
イタリア国、27100 パヴィア、ストラダ
カ デッラ テッラ 40

(71) 出願人 592121882

フランコ フラスキーニ
FRANCO FRASCHINI
イタリア国、20123 ミラン、ヴィーア
ネリノ 3

(74) 代理人 弁理士 山下 穣平

最終頁に続く

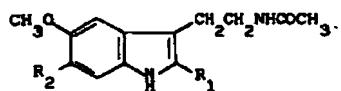
(54) 【発明の名称】 睡眠障害の治療に活性な製薬組成物

(57) 【要約】

【目的】 睡眠障害の治療及び麻酔前投薬に有益な製薬組成物を提供することにある。

【構成】 本発明は、治療有効量の一般式(I)

【化6】



(R₁ 及び R₂ は、同じであってもよく、また異なっていてもよく、H またはハロゲンである) を有するメラトニンまたはその誘導体を、単独で、またはベンゾジアゼピン誘導体及び好適な賦形剤と一緒に含むことを特徴とする睡眠障害の治療及び麻酔前投薬に活性な製薬組成物である。

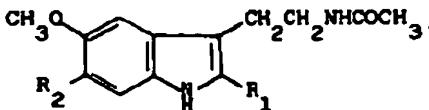
【効果】 本発明は、睡眠障害の治療及び麻酔前投薬に有益な製薬組成物を可能にした。

1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 治療有効量の一般式(I)

【化1】



(R₁ 及びR₂ は、同じであってもよく、また異なっていてもよく、Hまたはハロゲンである) を有するメラトニンまたはその誘導体を、単独で、またはベンゾジアゼピン誘導体及び好適な賦形剤と一緒に含むことを特徴とする睡眠障害の治療及び麻醉前投薬に活性な製薬組成物。

【請求項 2】 メラトニンまたはその誘導体の治療有効量が10~100mg であり、ベンゾジアゼピン誘導体に関して0.06~25mgの範囲であることを特徴とする請求項 1に記載の製薬組成物。

【請求項 3】 メラトニンの治療有効量が20~80mgの範囲であることを特徴とする請求項 2に記載の製薬組成物。

【請求項 4】 メラトニン誘導体が2-ヨードメラトニンであることを特徴とする請求項 1に記載の製薬組成物。

【請求項 5】 治療有効量が10~20mgの範囲であることを特徴とする請求項 4に記載の製薬組成物。

【請求項 6】 メラトニン誘導体が6-クロロメラトニンであることを特徴とする請求項 1に記載の製薬組成物。

【請求項 7】 治療有効量が10~40mgの範囲であることを特徴とする請求項 6に記載の製薬組成物。

【請求項 8】 メラトニン誘導体が2-プロモメラトニンであることを特徴とする請求項 1に記載の製薬組成物。

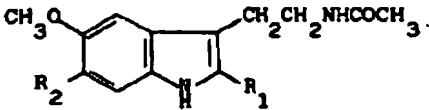
【請求項 9】 治療有効量が10~40mgの範囲であることを特徴とする請求項 8に記載の製薬組成物。

【請求項 10】 メラトニン誘導体が2-クロロメラトニンであることを特徴とする請求項 1に記載の製薬組成物。

【請求項 11】 治療有効量が10~40mgの範囲であることを特徴とする請求項 10に記載の製薬組成物。

【請求項 12】 睡眠障害の治療及び麻醉前投薬に活性を有する製薬組成物の調製のための一般式(I)

【化2】



(R₁ 及びR₂ は、同じであってもよく、また異なっていてもよく、Hまたはハロゲンである) を有するメラトニンまたはその誘導体の単独の使用またはベンゾジアゼピン誘導体及び好適な賦形剤と組み合わせての使用。

【請求項 13】 メラトニンまたはその誘導体の治療有効量が10~100mg であり、ベンゾジアゼピン誘導体に関

10

2

して0.06~25mgの範囲であることを特徴とする請求項12に記載の使用。

【請求項 14】 メラトニンの治療有効量が20~80mgの範囲であることを特徴とする請求項13に記載の使用。

【請求項 15】 メラトニン誘導体が2-ヨードメラトニンであることを特徴とする請求項12に記載の使用。

【請求項 16】 治療有効量が10~20mgの範囲であることを特徴とする請求項15に記載の使用。

【請求項 17】 メラトニン誘導体が6-クロロメラトニンであることを特徴とする請求項12に記載の使用。

【請求項 18】 治療有効量が10~40mgの範囲であることを特徴とする請求項17に記載の使用。

【請求項 19】 メラトニン誘導体が2-プロモメラトニンであることを特徴とする請求項12に記載の使用。

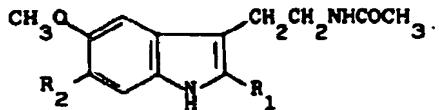
【請求項 20】 治療有効量が10~40mgの範囲であることを特徴とする請求項19に記載の使用。

【請求項 21】 メラトニン誘導体が2-クロロメラトニンであることを特徴とする請求項12に記載の使用。

【請求項 22】 治療有効量が10~40mgの範囲であることを特徴とする請求項21に記載の使用。

【請求項 23】 治療有効量の一般式(I)

【化3】



30

(R₁ 及びR₂ は、同じであってもよく、また異なっていてもよく、Hまたはハロゲンである) を有するメラトニンまたはその誘導体を、単独で、またはベンゾジアゼピン誘導体と一緒に含む製薬組成物を投与することを特徴とする睡眠障害の治療及び麻醉前投薬のための治療方法。

【請求項 24】 メラトニンまたはその誘導体の治療有効量が10~100mg であり、ベンゾジアゼピン誘導体に関して0.06~25mgの範囲であることを特徴とする請求項23に記載の治療方法。

【請求項 25】 メラトニンの治療有効量が20~80mgの範囲であることを特徴とする請求項24に記載の治療方法。

40

【請求項 26】 メラトニン誘導体が2-ヨードメラトニンであることを特徴とする請求項23に記載の治療方法。

【請求項 27】 治療有効量が10~20mgの範囲であることを特徴とする請求項26に記載の治療方法。

【請求項 28】 メラトニン誘導体が2-クロロメラトニンであることを特徴とする請求項23に記載の治療方法。

【請求項 29】 治療有効量が10~40mgの範囲であることを特徴とする請求項28に記載の使用。

【請求項 30】 メラトニン誘導体が6-クロロメラトニンであることを特徴とする請求項23に記載の治療方法。

【請求項 31】 治療有効量が10~40mgの範囲であるこ

とを特徴とする請求項30に記載の治療方法。

【請求項32】 メラトニン誘導体が2-プロモメラトニンであることを特徴とする請求項23に記載の治療方法。

【請求項33】 治療有効量が10~40mgの範囲であることを特徴とする請求項32に記載の治療方法。

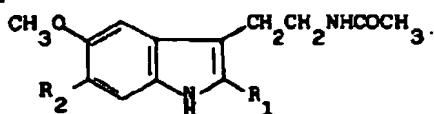
【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、一般式(I)

【0002】

【化4】



(R₁ 及びR₂ は、同じであってもよく、また異なっていてもよく、Hまたはハロゲンである) を有するN-アセチル-5-メトキシトリプタミン(メラトニン) またはその誘導体を、単独で、またはベンゾジアゼピン誘導体と一緒に含むことを特徴とする睡眠障害の治療及び麻酔前投薬に活性な新規な製薬組成物に関する。

【0003】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】 メラトニンは松果腺内で主として合成されるホルモンであり、その中でそれは最も重要な生産物である。

【0004】 種々の種の哺乳類で生殖活性に影響するところが知られているメラトニンの能力は別として、最も受け入れられている説明は、それが環境からの光周情報の伝達に必須の役割を果しており、それ故、内在の生物時計の同調因子として作用していることである。

【0005】 光は実際に概日リズム及び季節的リズムの主な同調因子であり、日長に関する情報を導入するのにメラトニンにより果たされる役割のために、それは昼夜サイクルでもって生物リズムの同調因子として作用していることが認められている。更に、メラトニンは概日リズムの非同調に悩む盲人の睡眠一起床サイクルを調節しており、迅速な時間帯変化に関する問題(5時間以上の時間帯をカバーする迅速な移動後に生じる所謂“時差ボケ”)を軽減し、特に東方向、即ち非同調が更に顕著になる方向のこのような旅行後に生じる不眠症及び傾眠を制限することが知られている。

【0006】 メラトニンの作用の機構は未だ殆ど知られていない。分子レベルで、第二メッセンジャー、即ちcAMP中の刺激を抑制するその能力が実証されたが、細胞レベルまたは神経回路のレベルに於けるその作用の機構は

未だ明らかにされていなかった。メラトニンの生物活性の説明がJ. Arendt in Clinical Endocrinology(1988), 29, 205-229に報告されている。

【0007】 ベンゾジアゼピンは、γアミノ酪酸(GABA)、即ちCNS中の最も一般的な神経伝達抑制物質のレセプターにより中枢神経系(CNS)の構造に作用する薬剤の広いファミリイである。それらは定性的に同様の作用を有し、同じ機構を使用すると考えられるが、定量的な相違が生じ得る。

【0008】 ベンゾジアゼピンの薬理学的性質は実質的に中枢神経系中のそれらの作用により生じる。人間では、最も明らかな作用は、鎮静、睡眠誘発、不安軽減、筋弛緩及び抗痙攣活性である。

【0009】 特に、全てのベンゾジアゼピンは最も重要な睡眠パラメーターに関して実質的に同様の作用を示し、特別な治療または非薬理学的介入を必要とする場合を除いて、不眠症の治療に選ばれる薬剤と考えられる。何となれば、それらは良好な治療指數を有し、少数の薬理学的相互作用を生じ、しかもその他の催眠薬よりも低いトキシコマニゲニック(toxico-maniogenic)力を有するからである。

【0010】 ベンゾジアゼピンの欠点の一つは、不眠症の治療に使用された場合に、これらの物質が、時間とともに悪化する器官及び精神圈の結果として、異なる睡眠段階の組成及び内在の概日リズムを変えることにある。

【0011】 睡眠は、分化されない均質なプロセスである。実際に、それは、正常な被験者では、できるだけ自然な睡眠を与えるために考慮される必要がある正確な時間の編成を有する異なる段階からなる。このような段階の一つの完全なサイクルは約90分を要する。

【0012】 睡眠構成は二つの基本的な状態、即ち、次第に増加する深さの4つの異なる段階に細分されるNREM睡眠(非急速眼球運動)とREM睡眠により表される。

【0013】 典型的な睡眠構成は、NREM段階の、必ずしも階層的ではないとしても、周期的に起こる継続、及びREM期間とNREM期間の規則的な交代に基く一定のサイクルを特徴とする。

【0014】 段階及びサイクルへの睡眠の編成は、可変の環境条件にフィットし得る構成を供給している。睡眠の異なる段階及びそれらの欠如により生じる幾つかの作用を表1に報告する(Goodman及びGilman, The pharmacological bases of the therapy, 1982, 360頁から抜粋)。

【0015】

表1

段階	遮断により生じる作用
0 (起床)	—
1 (無感覚、睡眠が行われつつある)	睡眠のその後の段階の出現が抑制される; 特別な徵候がない。
2 (明らかな睡眠状態)	その後の段階の出現が抑制される。

5

3 (深い睡眠への転移) 段階4が抑制される。
 4 ("脳"睡眠) 自殺の想像及び昼行の恐怖、顕著な反跳現象。
 REM睡眠(急速眼球運動) 不安、過食症、行動障害;
 低下した学習能力及び集中力;
 異常性欲、最終のアウトラインの喚起に関する低下された限界。

薬剤の使用中またはその中断後に睡眠パラメーターを評価することが重要である。何となれば、例えば、段階4のあまりに急な抑制は昼行の恐怖または自殺の想像の開始及びREM段階に通常起る悪夢の期間(工程)2への移行を生じ得るからである。睡眠の性質に関して評価すべきその他の重要なパラメーターは、正常なNREM睡眠の固有の構成、即ち、一連の二段階のサイクルで構成される脳造影活性の期間からなるCAP(サイクルの交互パターン)(睡眠ミクロ構成)及び全睡眠時間に対するCAP時間の比と定義されるCAP比である。

【0016】こうしてCAP比パラメーターは“睡眠の性質”を反映している。

【0017】ベンゾジアゼピンは段階3及び4で費やされる時間を著しく減少し、REM潜伏時間(睡眠開始と第一次REMエピソードの発生との間に経過した時間)を増加し、更に一般にREM睡眠により占められるスペースを減少する。

【0018】こうして、ベンゾジアゼピンは、睡眠の深さ及び残りの性質並びに睡眠の全体の長さを増大するが、異なる睡眠段階の生理学的組成に関係しない。このような薬剤による慢性治療は、睡眠の通常のリズムに非常に有害な累積作用を生じることがあり、これから、好みたくない生理学的作用、例えば、悪夢、不安、過敏性、頻脈の影響の増大(これらは使用されたベンゾジアゼピンにより変化し得る)の開始を生じる。

【0019】ベンゾジアゼピン治療の更に別の欠点は、薬剤投与が3週間または4週間後に中断された場合に明らかであり、これは潜伏時間の減少及びREM睡眠の時間の全体の増加と共にREM睡眠の性質及び強さに関する顕著な反跳作用にあり、これらは長期間にわたって持続し得る。

【0020】このような反跳現象は、薬理学的治療に先行する徵候の悪化した再現、即ち、不安、不眠症等の再現に相当している。

【0021】最後に、ベンゾジアゼピンのその他の好みたくない作用は多投薬量または長時間の薬剤投与に関係し、寛容性及び嗜癖の発生にある。

【0022】これらの薬剤は、長時間投与された場合に有効ではなくなり、それ故、同じ効果を得るために多投薬量が必要とされる。

【0023】寛容性及び反跳作用の発生は不安を与え、通常、薬剤の更に多量且つ頻繁の投与量の必要をもたらし、こうして、睡眠の正常なリズムの変更の最終的な結果として、投薬量増加と寛容性の間に悪循環を生じる。

6

10

【0024】メラトニンまたはその誘導体を、単独で、またはベンゾジアゼピン誘導体と一緒に含む、睡眠障害の治療または麻醉前投薬に活性な製薬組成物は、提案されていなかった。

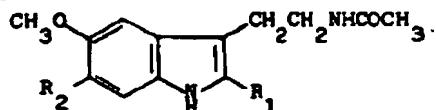
【0025】

【課題を解決するための手段】特に、必要によりベンゾジアゼピン誘導体と一緒に、一般式(I)を有するメラトニンまたはその誘導体を含む製薬組成物は新規である。

【0026】中枢神経系のレベルに於けるメラトニンの活性に関する本発明者らの研究の過程で、本発明者らは、驚くことに、一般式(I)

【0027】

【化5】



(R₁及びR₂は、同じであってもよく、また異なっていてもよく、Hまたはハロゲンである)を有するメラトニン及びその誘導体、特にこれらのメラトニン誘導体、即ち2-ヨードメラトニン、2-プロモメラトニン及び2-クロロメラトニンが、睡眠障害の治療に強力な作用を与えることができ、しかもまた麻醉前に有利に使用できることを見出した。

【0028】更に、本発明者らは、驚くことに、ベンゾジアゼピンの薬理作用がかなり増大し得ること、及びメラトニンまたはその誘導体を、単独で、またはベンゾジアゼピン誘導体と一緒に含む本発明の製薬組成物を使用することにより上記の望ましくない全ての作用を避けることができることを見出した。

【0029】本発明の製薬組成物は睡眠障害の治療及び麻醉前投薬に良好な結果を与え、そして、一緒に使用される場合に、ベンゾジアゼピンの少投薬量を可能にする。

【0030】本発明の製薬組成物を受ける患者は、昼間活動の良好な同調、減少された睡眠潜伏期及び長い睡眠期間を示す。各人により主観的に評価された全身の状態、及び“遂行行動状態”はかなり改善される。

【0031】薬理作用(これは定量的な観点から同様であり、定性的な観点から明らかに良好である)を得るために、本発明の製薬組成物は、少投薬量のベンゾジアゼピン成分、即ち、ベンゾジアゼピン単独を使用する場合に投与される投薬量に対して30~60%の投薬量の値を必要とする。

【0032】更に、少投薬量のベンゾジアゼピンの使用は、多投薬量または長期間のベンゾジアゼピンの投与に関連する望ましくない作用（睡眠リズムの変更、反跳作用、寛容性の発生）をうまく避けることができる。

【0033】更に、メラトニン及びその誘導体は、睡眠障害の治療に使用される投薬量に関して、多投薬量であっても、毒性が全くない。

【0034】本発明の製薬組成物は、メラトニンに関して10~100mg、好ましくは20~80mg、2-ヨードメラトニンに関して10~20mg、及び2-クロロメラトニン、2-プロモメラトニン及び6-クロロメラトニンに関して10~40mgで、一般式(I)を有するN-アセチル-5-メトキシトリプタミン（メラトニン）またはその誘導体の一つ、好ましくは2-ヨード-N-アセチル-5-メトキシトリプタミン（2-ヨードメラトニン）、2-プロモ-N-アセチル-5-メトキシトリプタミン（2-プロモメラトニン）、2-クロロ-N-アセチル-5-メトキシトリプタミン（2-クロロメラトニン）または6-クロロ-N-アセチル-5-メトキシトリプタミン（6-クロロメラトニン）を、単独で、または使用されるベンゾジアゼピンに応じて0.06~25mgの投薬量のベンゾジアゼピン誘導体と一緒に含む。

【0035】これらの製薬組成物は、経口投与または非経口投与でき、所望の製薬形態に応じて、それらは薬理学的慣例に普通使用される全ての通常必要とされる賦形剤を含む。

【0036】本発明の製薬組成物は、寝る30~40分前または酔酔の誘導の30~40分前に投与される必要がある。

【0037】本発明の組成物の活性を示すために、本発明者らは、種々の生理学的パラメーター等、例えば、心*

*電図(ECG)及び脳電図(EEG)により得られるデータ、呼吸頻度、客観的分析及び個人評価を考慮して幾つかの試験を行った。

【0038】例示の目的で、本発明者らは幾つかの系列の行った試験の結果を報告する。

【0039】系列I

本発明者らは、ウサギの体壁皮質及びウサギの視床核の単一ニューロン（そこに、本発明者らはメラトニンレセプターの存在を既に見出し、記載していた）の自発発射(spontaneous firing)活性に関するメラトニン、2-ヨードメラトニン及び2-プロモメラトニンの効果を評価した。

【0040】物質及び方法

本発明者らの実験研究を、ウレタンまたはバルビツレートにより麻酔した試験動物種（ラット及びウサギ）の単一ニューロン（視床ニューロンまたは皮質ニューロン）の細胞外記録を使用する電気生理学的技術により行った。このような記録を、マルチチャンネルガラス微小電極による物質のマイクロイオノフレチック(microionophoretic)適用またはマイクロプレッシブ(micropressive)適用の前、その間及びその後を行った。使用した物質の濃度は、夫々、メラトニン、2-プロモメラトニンまたは2-ヨードメラトニン(10^{-6} ~ 10^{-7} M)、GABA 10^{-2} M、ピクリン 10^{-4} Mであった。GABAに敏感なニューロン（研究したものの90%）はGABA作用を受けた場合に強力な抑制を示した。基本ニューロン活性を100%とし、試験化合物の投与後に得られる活性の相違を基本活性に対する%として評価した。結果を表2に報告する。

【0041】

表2

活性成分	投与時間 (分)	投与後の作用の 期間(分)		投与後の活性 (基本活性に対する%)
		投与後	投与後	
メラトニン (100nM)	5	2.5		87
メラトニン (1μM)	5	4		56
GABA (1mM)	0.1	0.01		34
GABA(1mM)+	0.1			
メラトニン(1μM)	2	6		20
2-ヨードメラトニン(100nM)	5	5		47
GABA(1mM)+	0.1			
2-ヨードメラトニン(100nM)	2	7		10
2-プロモメラトニン(100nM)	5	10		14
GABA(1mM)+	0.1			
2-プロモメラトニン(100nM)	2	13		11

*基本活性=100%

表2に報告したデータから明らかに示されるように、2-ヨードメラトニン及び2-プロモメラトニンの数ng程度の量の体壁皮質への投与は、皮質ニューロン及び視床ニュ

ーロンの両方の自発的活動の長く持続する強力な抑制を生じた。

【0042】同じ濃度範囲でメラトニン単独の投与は、

それ程顕著ではないが、同様の効果を生じ、一方、メラトニンとGABAの投与は自発的活動のかなりの抑制を生じた。GABAは中枢神経系の最も普通の神経伝達抑制物質である。GABAレセプターは巨大分子複合体からなり、これは、特定の伝達物質、即ちGABAに対する強い親和性を有する部位の他に、多くの異なる物質及び分子が作用している“変調”部位を有する。

【0043】一般に、レセプターは既に結合された伝達物質により活性化されることが必要とされる。このような活性化は一連の現象により伴われ、これらは変調物質の結合を促進する。メラトニンハロゲン化化合物のような本発明の或る種の物体のような幾つかの分子は、GABAレセプターを活性化する“自律”(独立)の能力を示しており、これはその物質が単独で、またはGABAそれ自体と一緒に投与される場合に明らかであり、その伝達抑制の性質は前記の分子により著しく補強される。逆に、ベンゾジアゼピンのようなメラトニンは、GABAの部分に対するレセプター前活性化を必要とする。

【0044】自律機構またはGABAに対して独立なものは、ベンゾジアゼピンと同様の効果を生じ、これは独立に、またはベンゾジアゼピンそれ自体と一緒に利用し得る。

【0045】系列II

本発明者らは、異なる期間で、メラトニン(MEL、100mg 経口)、トリアゾラム(TRI、0.125mg 経口)及びメラトニン(トリアゾラム0.062mg 経口と一緒に100mg 経口、MEL+TRI)を個々に投与することにより健康なボランティアに一連の二重盲検試験を行った。

【0046】試験物質を22.30 時に投与し、睡眠パラメーターのポリグラフ記録を23.00 時から07.00 時まで行った。

【0047】本発明者らは、10の基本パラメーターの正常な基準値に対する変化を測定した。

【0048】このような試験の結果を表3に記録した。

【0049】その表に使用した略号は以下のとおりである。

SL: 睡眠潜伏期 WASO: 睡眠開始後の起床

SE: 睡眠有効性 St: 段階(工程)

NREM: 非急速眼球運動睡眠 REM: 急速眼球運動睡眠

CAP: サイクル交代パターン

表3

基準値 MEL TRI MEL+TRI

睡眠マクロ構成				
SL (分)	5.2	5.2	3.7*	6.8
WASO (分)	18.2	9.7*	5.3*	11.2*
SE (%)	94.8	96.9*	98.0*	96.2*
睡眠構成				
St. 1NREM (%)	6.1	4.4	3.3	3.4
St. 2NREM (%)	53.9	52.8	49.6	51.8
St. 3-4NREM (%)	19.6	21.5	24.6	21.8
REM (%)	20.4	21.3	22.5	23.0
REM Lat. (分)	99.2	85.3	83.5	86.7
St. シフト/h(°)	8.0	7.4	5.9	6.1
睡眠ミクロ構成				
CAP 比 (%)	25.7	22.4*	13.8**	13.9**

* p<0.05(基準値に対して)

** p<0.01(基準値に対して) (ANOVA)

この表中のデータからわかるように、単独で投与されたメラトニンはトリアゾラムに対して睡眠のミクロ構成をそれ程変化しておらず、それ故、それはミクロ構成に制限された影響を有するがそれは睡眠の更に自然な組成をもたらす。

【0050】報告されたデータは、半分の投薬量のトリアゾラム(0.0625mg)と一緒に投与された100mg のメラトニンが驚くことに睡眠のミクロ構成に関してトリアゾラム単独の二倍の投与量(0.125mg)と同じ効果を生じることを明らかに示す。

【0051】系列III

健康な被験者に対するベンゾジアゼピンの作用は制限されることが公知であり、それ故、本発明者らは不眠症に悩む患者でメラトニン拮抗物質の活性を試験した。

【0052】本発明者らは精神生理学的不眠症に悩む患者で睡眠パラメーターに関する2-プロモメラトニン投与(2-BrMeI)及びトリアゾラムの効果を測定する別の一連の試験を行った。12人の患者を2-プロモメラトニン(10mg、経口)またはトリアゾラム(0.125mg、経口)で連続して治療した。

【0053】物質及び方法

全ての患者を一様に選択し、“The International Classification of Sleep Disorders; Diagnostic and Coding Manual, ASDA, 1990”に従って精神生理学的不眠症に悩むものとして分類した。

【0054】物質を22.30 時に投与し、ポリインソムノグラフィック(polyinsomnographic)記録を、8チャンネル記録計を備えたメジログ(Medilog)9000 を使用することにより23.00 時から07.00 時まで行った。

【0055】この二重盲検試験の結果を表4に報告する。

【0056】

11

表4

基準値 2-BrMBL TRI

睡眠マクロ構成		
SL (分)	20.2	19.0
WASO (分)	61.1	42.0*
SE (%)	83.5	87.0*
WASO(n°)	15.5	11.0*
睡眠構成		
St. 1NREM (%)	6.8	6.9
St. 2NREM (%)	54.3	54.8
St. 3-4NREM (%)	16.6	16.8
REM (%)	21.6	22.7
REM Lat. (分)	79.8	86.2
REM 期間(n°)	4.8	4.2
St. シフト/h(n°)	9.0	8.1
睡眠ミクロ構成		
CAP 比 (%)	43.0	32.0*
* p<0.05 (基準値に対して) (Dunnett)		

これらのデータは、わずかに10mgの2-プロモメラトニンの投与が基本睡眠パラメーターのかなり変化を生じたこと、0.125mgのトリアゾラムの投与と比較した場合に更に顕著であったことを明らかに示す。

【0057】特に、2-プロモメラトニンは、幾つかのパラメーター、例えば、“睡眠有効性”及びWASOに関してトリアゾラムよりも更に有効であることがわかった。

【0058】本発明者らは2-ヨードメラトニンを使用して同様の結果を得た。

【0059】これらの実験試験から得られる非常に好ましい結果は、睡眠構成が変化されず、一方、睡眠の有効性及び性質がかなり改善されたことである。

【0060】限定的目的ではなく説明の目的で、本発明の二三の製薬組成物を示す。

【0061】

【実施例】

12

実施例1

2-プロモメラトニンを含むカプセル

2-プロモメラトニン10mg

フラクトース20mg

実施例2

メラトニン及びトリアゾラムを含むカプセル

トリアゾラム0.0625mg

メラトニン80mg

フラクトース70mg

10 実施例3

ヨードメラトニン及びジアゼパムを含む錠剤

ジアゼパム 1mg

ヨードメラトニン 20mg

ラクトース 73mg

トウモロコシ澱粉 38.3mg

ポリビニルピロリドン25000 4mg

ステアリン酸マグネシウム 0.3mg

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 1mg

実施例4

20 メラトニン及びフルラゼパム塩酸塩を含むカプセル

フルラゼパム塩酸塩 7mg

メラトニン 60mg

ラクトース 120mg

タルク 6mg

ステアリン酸マグネシウム 4mg

実施例5

軟質ゼラチンカプセル

2-プロモメラトニン10mg

ポリエチレングリコール400 200 μ l

30 (50 %溶液)

【0062】

【発明の効果】本発明によれば、睡眠障害の治療及び麻酔前投薬に有益な製薬組成物が提供された。

フロントページの続き

(71)出願人 592121893

ボジダール スタンコヴ
BOJIDAR STANKOV
イタリア国、20129 ミラン、ヴィーア
アボッロドロ 6

(71)出願人 592121907

ルイジ フェリーニ ストラムビ
LUIGI FERINI STRAMB
I
イタリア国、20146 ミラン、ヴィーア
カテリーナ ダ フォルリ 28

(71)出願人 592121918

イ エッフェ エッレ オー イスティ
テウト フアルマコロジコ ロムバルド
エッセ ア エッセ ディ ジョルジョ
エ アルド ラグツィ
I FLO-ISTITUTO FARMA
COLOGICO LOMBARDO
S. A. S. DI GIORGIOE
ALDO LAGUZZI
イタリア国、20128 ミラン、ヴィーア
ブランディナ 7

(72)発明者 ガブリエーレ ピエッラ
イタリア国、27100 パヴィア、ストラダ
カ デッラ テッラ 40
(72)発明者 フランコ フラスキーニ
イタリア国、20123 ミラン、ヴィーア
ネリノ 3

(72)発明者 ポジダール スタンコヴ
イタリア国、20129 ミラン、ヴィーア
アポッロドロ 6
(72)発明者 ルイジ フェリーニ ストラムビ
イタリア国、20146 ミラン、ヴィーア
カテリーナ ダ フォルリ 28